

Zur Ätiologie und Klinik der Echo-Virus-Exantheme

Ingrid Wolf

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. med. A. Marchionini

ZUR ÄTIOLOGIE UND KLINIK DER ECHO-VIRUS-EXANTHEME



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ingrid Wolf
aus Haar

München 1959

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. Th. Nasemann
Mitberichterstatter: Professor Dr. A. Marchionini
Dekan: Professor Dr. K. Kolle

Tag der mündlichen Prüfung: 14. April 1959

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

I N H A L T S A N G A B E

	Seite
I. Der Begriff "ECHO"-Virus	1
II. Geschichte der Orphan-Viren	1
III. Problemstellung	4
1. Exantheme durch ECHO-Viren	4
2. Verlauf der Exantheme	4
3. Welche Virus-Typen machen Exantheme?	4
4. Gibt es typen-spezifische Unterschiede im Ablauf der Exantheme?	4
IV. Klinik	4
Einleitung	4
1. Inapparente Infektionen	4
2. Apparente Verläufe der Exantheme	4
a) Die verschiedenen Exanthem-Formen (Morphologie)	5
b) Verläufe	7
c) Diagnose - Differentialdiagnose	9
1. Gewebekultur	9
2. Serologie	10
d) Prognose	10
e) Therapie	10
f) Exanthem durch verschiedene ECHO-Typen	10
g) Epidemiologie	15
V. Zusammenfassung	17
VI. Literaturverzeichnis	19
Lebenslauf	24



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ZUR ÄTIOLOGIE UND KLINIK DER ECHO-VIRUS-EXANTHEME

I. Der Begriff "ECHO" - Virus

Die ECHO-Viren bilden eine neue Gruppe von Krankheitserregern, die man zunächst noch unter die sog. fakultativen Krankheitserreger einordnet. Der Name ist eine Abkürzung der englischen Bezeichnung "enteric cytopathogenic human orphan viruses", d.h. es sind Viren, die im Darm des Menschen sich vermehren, cytopathogene Effekte in Gewebekulturen auslösen und als Waisenkinder unter den Viren bezeichnet werden, da man ihnen anfangs keine Krankheitsbilder zuordnen konnte, ihre pathogene Bedeutung für den Menschen also nicht feststand. Die Forschung auf diesem Gebiet ist in den letzten sieben Jahren jedoch soweit fortgeschritten, daß der Name "orphan" mehr und mehr seine Berechtigung verliert.

II. Geschichte der Orphan-Viren

Im Zusammenhang mit den Forschungen auf dem Gebiet der Poliomyelitis wurden auch die ECHO-Viren entdeckt. Die erfolgreichen Versuche von Ender (1954), Polioviren in Gewebekulturen zu züchten, haben sich befruchtend auf die gesamte Virologie ausgewirkt. Es zeigte sich, daß die modernen Verfahren der Gewebekultur auch zur Isolierung von Virusarten geeignet sind, die auf den üblichen Versuchstieren nicht angezüchtet werden können. Von verschiedenen Seiten sind in den letzten Jahren mit Hilfe von Zellkulturen cytopathogene Virusstämme isoliert worden, die für Laboratoriumstiere (z.B. Affen und Mäuse) apathogen sind. Es sind dies die ECHO-Viren.

Diese Viren bilden keine einheitliche Gruppe, sondern unterscheiden sich beträchtlich sowohl in ihren serologischen als auch in ihren biologischen Eigenschaften. Nach Vivell (1958) gibt es bisher 16 verschiedene Typen. Nach einer Zusammenstellung von Sabin (1958) sind es heute sogar schon 20. Es ist jedoch möglich, daß die Anzahl der Typen in den nächsten Jahren sich noch weiter erhöhen wird. Tabelle 1 zeigt eine Aufstellung der bisher bekannten Typen und ihre klinische Bedeutung.

Tabelle 1, (nach Sabin (1958)-).

ECHO-Typ	Klinische Bedeutung
1, 13, 15, 17	Noch nicht als Krankheitserreger bekannt.
2, 3, 5, 7, 14	Bei sporadischen Fällen von aseptischer Meningitis isoliert.
2, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 18, 19	Erreger von Sommerdiarrhöen bei Kindern.
8, 10, 20	Bei Erkrankungen des Respirationstraktes gefunden.
4, 6, 9, 16	Als Erreger epidemisch auftretender abakterieller Meningitiden bestimmt.

Zur Typisierung wird vom "Committee on the ECHO-viruses" (Dallberg und Mitarbeiter (1955)-) eine einheitliche Technik vorgeschlagen. Zur Beimpfung einer Kultur wird eine Mischung verwendet, die aus 100 TCD₅₀ (= Tissue culture dosis = Gewebekulturdosis) von Viren und einer gleichen Menge Antiserum mit 20 Einheiten Antikörper gegen den betreffenden Virustyp besteht. 20 Einheiten stellen eine 20-fache Konzentration dar und geben eine 50 %ige Neutralisation der 100 TCD₅₀ des Virus.

In der Kulturflüssigkeit treten spezifische Antikörper auf, die sich im Komplementbindungsversuch einwandfrei feststellen und unterscheiden lassen.

Nach Archetti, Weston und Werner (1957) lassen sich alle Typen von ECHO-Viren (mit Ausnahme von Typ 4) in Gewebekulturen von HeLa-Zellen züchten. Sie verursachen hier leicht erkennbare cytopathogene Veränderungen.

Weitere zur Züchtung von ECHO-Viren geeignete Medien können aus Affennieren, Affenhoden und menschlichen Zellen (u. a. aus embryonalem Nierengewebe, Amnion, embryonaler Haut und aus Uterusmuskulatur) hergestellt werden. Am besten vermehren sich ECHO-Viren in Gewebekulturen aus Affennierenzellen.

Über den cytopathogenen Effekt durch ECHO-Viren in Gewebekulturen berichten Robbins und Mitarbeiter (1951). Im einzelnen handelt es sich um folgende Vorgänge: zuerst werden die dem ursprünglichen Explantat benachbarten Zellen nekrotisch. Nicht alle Zellen werden gleichmäßig befallen, vielmehr können neben völlig abgerundeten nekrotischen Zellen und Zelldetritus morphologisch intakte Zellen gefunden werden.

Auch Riordin und Mitarbeiter (1952) beobachteten in Fibroblastenkulturen von Affenhoden, daß die Zellnekrose auf den Teil der Wachstumszone beschränkt

blieb, der dem ursprünglichen Explantat unmittelbar benachbart war, während die Fibroblasten an der Peripherie der Wachstumszone nur selten nekrotisch wurden. Die Zellen wiesen eine auffallende Granulierung auf.

Beide Autoren sehen in den beschriebenen Zellveränderungen einen wesentlichen Unterschied zu den Polioviren. Nach Ramos - Alvarez und Sabin (1954) bewirken die Typen 1, 2, 3 und 5 in Affennierenkulturen einen cytopathogenen Effekt, der von demjenigen der Polioviren nicht zu unterscheiden ist, während Typ 4 einen morphologisch unterschiedlichen cytopathogenen Effekt hervorrufen soll: die infizierten Zellen aggregieren zu Häufchen.

Im Gegensatz dazu stehen Hsiung und Melnick mit der Feststellung, daß die Typen 1, 3, 4, 5, 6 und 9 durch ihre Zellveränderungen von anderen cytopathogenen Viren zu unterscheiden sind, nicht aber der Typ 7 der ECHO-Viren, der bezüglich seiner Cytopathogenität nicht von den Polioviren abzugrenzen ist.

Für Epithelzellen sind ECHO-Viren nur bedingt cytopathogen, nämlich erst dann, wenn bereits sämtliche vorhandenen Fibroblasten nekrotisch sind. Die Degeneration der Epithelzellen vollzieht sich viel langsamer als die der Fibroblasten.

Während einer 1955 im September und Dezember in England aufgetretenen Epidemie von abakterieller Meningitis konnten Boissard und Mitarbeiter (1957) ein ECHO-Virus isolieren. Sämtliche Seren, die auf neutralisierende Antikörper gegen den Epidemiestamm untersucht worden waren, zeigten hohe Antikörperneutralisationstiter. Zwei Patienten hatten Titeranstiege von über 4 Stufen gegen ihren eigenen Virusstamm während des Krankheitsverlaufes.

Der Durchmesser der ECHO-Virus-Elementarkörper wurde vom "Committee on the ECHO-viruses" durch Ultrafiltration ermittelt. Die Werte lagen zwischen 11 und 90 m μ je nach Typ. Für die Typen 1, 2 und 3 ermittelte Melnick (1954) Werte zwischen 11 und 17 m μ . Die Größe des Elementarkörpers von Typ 10 der ECHO-Viren schwankt nach Ramos - Alvarez (1954) zwischen 60 und 90 m μ .

III. Problemstellung

Aufgabe dieser Arbeit ist es, anhand der einschlägigen Literatur folgende Fragen zu erörtern:

1. Gibt es Exantheme, die auf Grund einer ECHO-Infektion entstanden sind?
2. Weiter soll zur Frage nach dem Verlauf dieser Exantheme Stellung genommen, Besonderheiten beschrieben, Immunitätsverhältnisse und Therapie besprochen werden.
3. Soweit bisher ermittelt werden konnte, tritt nicht bei jeder ECHO-Infektion ein Exanthem auf. Im Folgenden soll daher erörtert werden, welche Virus-typen Hauterscheinungen verursachen.
4. Außerdem ist in diesem Zusammenhang von Interesse, ob es im Ablauf der verschiedenen Exantheme typenspezifische Unterschiede gibt.

IV. Klinik

Einleitung

Erst seit 1951 sind in der Literatur Angaben über ECHO-Viren zu finden. Neva und Enders (1954a) dürften zu den ersten Autoren zählen, die sich mit der Erforschung der ECHO-Viren näher befaßt haben. Sie veröffentlichten 1954 einen Bericht über ein nicht klassifiziertes Exanthem, das 1951 in Boston und Umgebung epidemisch auftrat und das in dieser Form vorher noch nicht beobachtet werden konnte. Diese Veröffentlichung war vermutlich der Anlaß, in der Folge ähnliche Krankheitsbilder auf das Vorhandensein von ECHO-Viren zu untersuchen. In den letzten Jahren wurden beinahe aus allen Ländern Mitteilungen über epidemisch auftretende Krankheiten gemacht, die ähnlich wie das Bostoner Exanthem verliefen und bei denen ebenfalls ECHO-Viren isoliert werden konnten.

ECHO-Infektionen weisen symptomatologisch Unterschiede auf.

1. Inapparente Infektionen

ECHO-Infektionen können vollkommen inapparent verlaufen oder nur als symptomarme Infekte auftreten. Meistens kommt es trotz latenter Infektion zur Ausbildung einer Dauerimmunität (Vivell (1958)-).

2. Apparente Verläufe

Das klinische Bild kann vom Alter der Patienten, der Jahreszeit und den wirtschaftlichen Verhältnissen der Erkrankten modifiziert werden. Am meisten er-

kranken Kinder aus großen Familien in wirtschaftlich schlechteren Verhältnissen. ECHO-Infektionen treten bevorzugt in den Sommermonaten auf.

Es gibt einige Typen - 8, 10 und 20 - die eine Vorliebe für den Respirations-traktus aufweisen und vor allem während der kalten Monate Infektionen hervorrufen. Sie verursachen grippeähnliche Krankheitsbilder, die durch Fieber, Kopfschmerzen und Halsbeschwerden gekennzeichnet sind (Müller (1958)-).

Als Folgeerscheinung einer ECHO-Infektion der Verdauungsorgane sehen wir häufig Diarrhöen. Bevorzugt sind Kinder befallen, hauptsächlich während des Sommers. Als Erreger dieser Sommerdiarrhöen nennt Sabin (1958) die Typen 2, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 18 und 19 der ECHO-Viren.

Mehrere Stämme der ECHO-Viren befallen auch das menschliche Nervensystem. Das Hauptsymptom ist eine abakterielle Meningitis, die sich durch Fieber, Kopfschmerzen und leichten Meningismus bemerkbar macht. Als nennenswerte Begleiterscheinung wird häufig ein Exanthem und manchmal auch ein Enanthem beobachtet. Die Fälle von epidemisch auftretenden abakteriellen Meningitiden mit Exanthem interessieren hier im besonderen.

a) Die verschiedenen Exanthemformen

Die Hauterscheinungen weisen keine besonders charakteristischen Merkmale auf.

Garnett und Mitarbeiter (1957) berichten über eine aseptische Meningitis mit Virusätiologie, die Anfang September 1955 in East Suffolk, England, ausbrach. Im Verlauf der Krankheit trat ein Exanthem auf. Es bestand aus kleinen purpurroten oder blaßrosa tingierten Flecken. Die Hauptlokalisation betraf das Gesicht. Rubeoliforme Eruptionen wurden auch im Nacken, am Stamm und an den Extremitäten gesehen. Das Exanthem erschien bei den meisten Patienten am dritten Krankheitstag und verschwand, ohne Narben zu hinterlassen, nach zwei oder drei Tagen. In einem Fall wurden zahlreiche Petechien am Stamm vorgefunden.

Oldershausen (1957) konnte ebenfalls im Verlauf einer abakteriellen Virusmeningitis-Epidemie, die im Sommer und Herbst 1956 in ganz Europa auftrat, Hauterscheinungen beobachten. Letztere hatten polymorphen Charakter; vereinzelt erinnerten sie an Masern, öfter an Röteln und manchmal auch an Fleckfieberexantheme. Es zeigten sich stecknadelkopf- bis linsengroße Effloreszenzen von hell- bis dunkelroter Farbe. Die Maculae waren verschieden scharf begrenzt aber nicht konfluierend und nicht über das normale Hautniveau erhaben. Das Exanthem befiel überwiegend den Rumpf; in einigen Fällen wurde es auch im Gesicht und an den Gliedmaßen angetroffen. Es trat zwei bis acht Tage nach

Krankheitsbeginn auf und war meist nur für ganz kurze Zeit nachweisbar. In etwa 67 % der Fälle konnte Oldershausen (1957) auch ein mehr oder minder stark ausgeprägtes Enanthem beobachten. Er machte darüber aber keine näheren Angaben.

Im Juli 1957 trat in Davos eine Epidemie auf, als deren Ursache der Typ 9 der ECHO-Viren gefunden wurde. Wissler und Kreh (1957) berichteten darüber. Im Verlauf der Krankheit zeigte sich ein Exanthem, das den Rubeolen ähnlich, aber nicht mit diesen identisch war. Es bestand aus düsterroten und oft etwas erhabenen Flecken. Es erschien bei der Mehrzahl der Erkrankten am zweiten Tag. Es war gewöhnlich am stärksten im Gesicht ausgeprägt. Die Flecken waren hier vor allem im Bereich der Wangen lokalisiert. Der Rumpf war wenig, Arme und besonders Beine etwas stärker befallen. Das Enanthem zeigte sich als leichte Rötung des Rachens, erschien aber nie in Form umschriebener Flecken.

Tyrrell und Snell (1956) beschrieben eine Krankheit, die im Sommer 1956 in England epidemisch auftrat. Erst im September 1956 wurde man auf dieselbe aufmerksam, als Patienten mit einem Rash und einer abakteriellen Meningitis ins Hospital eingeliefert wurden. Vor allem Kinder hatten ein fleckiges Exanthem, das ein paar Stunden oder Tage bestehen blieb. Dieses befiel hauptsächlich das Gesicht, hier besonders wieder die Wangen; zeitweilig war es über den ganzen Körper verbreitet. Es wurde auch beobachtet, daß lokalisiert Bläschenbildung auftrat mit nachfolgender Schuppung. Die Abheilung vollzog sich dann wesentlich langsamer. Auch Enantheme hatten manche Patienten. Sie waren meist leicht als weiße oder graue Spritzer auf der buccalen Seite gegenüber den Molaren erkennbar.

Neva, Feemster und Gorbach (1954b) berichteten über eine harmlose Krankheit, die im Spätsommer 1951 in Boston und Umgebung ausgebrochen war. Das Hauptsymptom war ein Rash und dessen einzige Begleiterscheinung Fieber. Es erkrankten fast nur Kinder. Von den Autoren wurden 18 Patienten untersucht, bei denen das Exanthem eindeutig ausgeprägt war. Es konnte kein wesentlicher Unterschied gegenüber entsprechenden, früher beobachteten Hauteruptionen festgestellt werden. Jedoch bestand ein Unterschied zwischen den Hautveränderungen, die beim Erwachsenen gesehen wurden und denen, die bei Kindern in Erscheinung traten.

Bei Erwachsenen bestand der Ausschlag aus acht bis zehn kleinen, isolierten, blaßroten, maculo-papulösen Läsionen. Bei Kindern war das Exanthem teils mehr diffus, teils fleckförmig und masernähnlich. Die Läsionen waren leicht erhaben und gut abgegrenzt. Die Farbe der Effloreszenzen war etwas heller als beim typischen Masernexanthem. Bei schweren Verläufen konfluieren die Läsionen und wurden z. T. vesiculös. Das Exanthem breitete sich hauptsächlich über das Ge-

sicht und über die Brust aus, befiel aber auch häufiger Arme und Beine. Bei einigen Patienten hatte es sich über den ganzen Körper verteilt, einschließlich der Handteller und Fußsohlen. Das Exanthem bildete sich im Anschluß an andere Symptome (Schüttelfrost und Fieber) aus und blaßte dann innerhalb von ein bis zwei Tagen ab. Bei einigen Patienten stellte das Exanthem das einzige Symptom der Virusinfektion dar. Auch Schleimhauterscheinungen wurden gesehen. Sie imponierten als winzig kleine, sehr scharf begrenzte Ulzerationen am weichen Gaumen oder an den Tonsillen.

Huisman (1956) berichtete über eine epidemische abakterielle Meningitis mit Exanthem, die 1956 in Holland ausgebrochen war. Das Exanthem trat am vierten bis sechsten Krankheitstag auf und war kleinfleckig. Huisman (1956) bezeichnet es als rötelnähnlich.

Ebel und Hager (1957) beschrieben ebenfalls das Auftreten einer aseptischen Meningitis mit Exanthem, die zwischen September und November 1956 im Raum von Köln sehr verbreitet war. Das Exanthem war zart, fein- bis grobfleckig und besonders auf den Wangen lokalisiert.

b) Verläufe

Die Inkubationszeit der ECHO-Infektionen beträgt durchschnittlich drei bis fünf Tage, zuweilen etwas länger, bis zu etwa zwölf Tagen.

Allgemeine Symptome beim Ausbruch sind Fieber, (38-39⁰ C), stärkere Kopfschmerzen (Stirnkopfschmerz), evtl. auch Übelkeit und Erbrechen. Das Fieber dauert im allgemeinen zwei bis drei Tage an. Am zweiten oder dritten Krankheitstag tritt in den meisten Fällen ein Exanthem auf, das meist nach wenigen Tagen wieder verschwindet.

Die akuten Symptome dauern nach Weller (1958) 48-72 Stunden.

Oldershausen (1957) beschäftigte sich sehr eingehend mit der 1956 in Europa aufgetretenen Virusmeningitis. Hier wurden auch mehrtägige Prodromalerscheinungen wie Abgeschlagenheit, Frösteln und allgemeine Schwäche angegeben, es stellten sich ebenfalls Kopfschmerzen ein und nach ein bis zwei Tagen kam es zum Fieberanstieg.

In der Regel begann die Erkrankung plötzlicher mit starken Kopfschmerzen und nachfolgendem raschem Anstieg der Temperatur, ohne daß ein Schüttelfrost zu beobachten war. Der weitere Krankheitsverlauf war oft biphasisch, indem es nach diesem Prodromalstadium, das zwei bis vier Tage, zuweilen aber bis zu acht Tagen dauerte, unter Abfall der Temperatur und Besserung der Beschwerden zu einer ein- bis mehrtägigen Remission kam, bis dann als Ausdruck des

meningitischen Stadiums ein erneuter Fieberanstieg (meist bis etwa 39°C), starke Kopfschmerzen, besonders im Bereich der Stirn und Orbita, Brechreiz oder Erbrechen, wie auch Nackensteifigkeit auftraten. Lichtscheu und Schwindelgefühle waren häufige Begleiterscheinungen. Dagegen wurde nur selten über Brust-, Rücken- oder Gliederschmerzen geklagt und ein Gefühl schweren Krankseins meistens vermißt. Das Fieber dauerte etwa zwei bis zwölf Tage; der Verlauf war unregelmäßig, oft intermittierend. Die Maximaltemperaturen lagen meist zwischen 39 und $40,5^{\circ}\text{C}$. Die Dauer der subjektiven Beschwerden schwankte zwischen wenigen Tagen bis zu einigen Wochen. Mehrere Patienten wiesen nur einen leichten Meningismus auf. Durchschnittlich am fünften Krankheitstag trat ein Exanthem auf, das nach wenigen Tagen wieder verschwand. In Tabelle 2 sind die von Oldershausen (1957) genannten Symptome zusammengefaßt.

Tabelle 2, (nach Oldershausen (1957)-).

Symptomatik bei 75 Fällen mit primär-aseptischer Meningitis:

Subjektive Beschwerden		Objektive Beschwerden	
Kopfschmerzen	100 %	Meningismus	92,3 %
Erbrechen oder Brechreiz	73,1 %	Exanthem	70,7 %
Lichtscheu	56,0 %	Tonsillitis	53,1 %
Bauchschmerzen	18,6 %	Lymphadenitis colli	46,6 %
Rücken- oder Gliederschmerzen	8,4 %	Exanthem (Erythem)	40,0 %
		Relative Bradycardie	34,6 %
		Konjunktivitis	29,3 %

Garrett und Mitarbeiter (1957) berichten ähnliches über den Krankheitsverlauf der 1955 in England ausgebrochenen Epidemie einer abakteriellen Meningitis mit Exanthem. Die drei wesentlichsten Symptome waren

1. sehr intensive und anhaltende Kopfschmerzen
2. hartnäckiges Erbrechen und
3. Fieber.

Die übrigen Symptome waren unterschiedlich.

Die Inkubationszeit betrug etwa zwei bis vier Tage.

Im einzelnen wurden folgende klinische Daten angegeben:

1. Fieberdauer mindestens vier Tage, gewöhnlich $37,7 - 38,3^{\circ}\text{C}$, mitunter $39,4^{\circ}\text{C}$.
2. Stirnkopfschmerz.
3. Schwindel und Erbrechen, häufig nur zu Beginn und in schweren Fällen ununterbrochen zwei oder drei Tage lang.
4. Nacken- und Schulterschmerzen, die verschwanden, sobald die Patienten fieberfrei waren.
5. Gerötetes Gesicht, Lichtscheu.
6. Foetor ex ore und belegte Zunge.
7. Exanthem in über 25 % der Fälle. Es erschien gewöhnlich am dritten Tag und verschwand nach zwei oder drei Tagen.
8. Rückfälle wurden siebenmal beobachtet. Genesung meist nach zwei bis fünf Tagen, völlige Beschwerdefreiheit.

Bei der von Valcke und Nihoul (1956) beschriebenen Virusmeningitis in Frankreich im Juni und Juli 1956 wurden über 114 Patienten untersucht. Anhand der beobachteten Symptome konnten hinsichtlich der Verlaufsunterschiede vier Gruppen aufgestellt werden.

1. Gruppe: Deutlich meningitische Zeichen mit oder ohne Exanthem bei 40 Kindern und 11 Jugendlichen.
2. Gruppe: Geringe meningitische Erscheinungen bei 37 Kindern und 8 Jugendlichen.
3. Gruppe: Zeichen einer allgemein grippalen Infektion mit Fieber und Exanthem bei 12 Kindern.
4. Gruppe: Leichte grippale Zeichen ohne Exanthem bei 6 Kindern.

Die klinischen Allgemeinsymptome bei jeder der vier Gruppen sind wenig charakteristisch. Auffallend war das häufige Auftreten eines Exanthems. Die Inkubationszeit war kurz: ein bis sieben Tage. Der Verlauf zeigte die beschriebenen Unterschiede, die Prognose war aber stets günstig. Im allgemeinen dauerte die Krankheit eine Woche. Die Temperaturkurve zeigte oft einen biphasischen Verlauf.

c) Diagnose und Differentialdiagnose

Aus dem klinischen Erscheinungsbild allein ist die Diagnose einer ECHO-Virus-Infektion nicht möglich. Diagnostische Hilfsmittel stellen die Gewebekultur und die Serologie dar.

1. In der Gewebekultur von Affennierenzellen bewirken die ECHO-Viren charakteristische cytopathogene Effekte.

2. Die Typendifferenzierung ist nur durch serologische Untersuchungen möglich. Jeder Stamm der ECHO-Viren veranlaßt den Organismus zur Bildung spezifischer Antikörper. Durch entsprechende Testseren mit bekanntem Antikörpertiter gegenüber bestimmten ECHO-Virus-Typen können die isolierten ECHO-Viren neutralisiert und typisiert werden.

Die Unterscheidung der ECHO-Virus-Infektionen von der Poliomyelitis erfolgt mikrobiologisch durch die andersartigen Zellveränderungen in der Gewebekultur und durch die Serologie.

Von den Coxsackie-Viren, die ähnliche Krankheitsbilder verursachen, können die ECHO-Viren durch den Tierversuch unterschieden werden. Coxsackie-Viren sind für Affen und Säuglingsmäuse pathogen, die ECHO-Viren nicht.

Bei den APC-Viren (A=adenoid, P=pharyngeal, C=conjunctival), die ebenfalls differentialdiagnostisch zu berücksichtigen sind, lassen sich die in der Gewebekultur verursachten cytopathogenen Effekte durch menschliches Gamma-Globulin neutralisieren.

Die ECHO-Viren können aus Stuhl, Liquor und Gurgelwasser isoliert werden. Zur Typendifferenzierung wird Blutserum verwendet.

d) Prognose

Die Prognose der epidemisch auftretenden ECHO-Virus-Exantheme ist im allgemeinen günstig, obgleich schwerere Verläufe nicht völlig fehlen. Rückfälle kommen relativ selten vor. Bei manchen Patienten war die Rekonvaleszenz verzögert. Bisher ist nur über einen Todesfall berichtet worden (Sabin (1958)-).

e) Therapie

Eine spezifische Therapie gegen die ECHO-Virus-Infektionen gibt es noch nicht. Man muß sich auf symptomatische Maßnahmen beschränken. Bei bakteriellen Superinfektionen wird empfohlen, möglichst frühzeitig ausreichende Antibiotica-Mengen zu verabfolgen. Bei ausschließlicher Infektion durch ECHO-Viren sind Antibiotica ohne therapeutische Wirkung. Bei starken meningitischen Beschwerden stellt die Lumbalpunktion eine Möglichkeit dar, die Kopfschmerzen günstig zu beeinflussen.

f) Exantheme durch verschiedene ECHO-Virus-Typen

Nach Sabin (1958) sind es die Typen 4, 6, 9 und 16 der ECHO-Viren, die Hauterscheinungen verursachen. Typ 2 und 14 sollen nur sporadisch Exantheme hervorrufen. Streng erregerspezifische Unterschiede im klinischen Erscheinungsbild des Exanthems gibt es - soweit dies bisher untersucht werden konnte -

nicht. Soweit sich ermitteln ließ (Eggers (1959)-), soll es sich dann, wenn ein maculo-papulöses Exanthem auftritt, in der Regel um den Typ 9 der ECHO-Viren handeln. Bei Auftreten rubeoliformer Exantheme wurde hauptsächlich der Typ 16 isoliert. Die Tabellen 3, 4, 5 und 6 geben einen Überblick über diejenigen Typen der ECHO-Viren, die in erster Linie Exantheme hervorrufen.

Tabelle 3

Klinische Merkmale der ECHO 4 Infektionen (nach Sabin (1958)-):

Alter	50 % unter 14 Jahren.
Inkubationszeit	gewöhnlich 3-5 Tage, gelegentlich länger.
Fieber	37, 2-38, 8 ⁰ C; Dauer 2-3 Tage in den Fällen ohne meningeale Anzeichen, 3-5 Tage bei meningealer Reizung.
Verdauungstrakt	Trockener Rachen in über 40 %. Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhöe in über 70 %.
Exanthem	Nicht bei den Epidemien in USA, aber in Schweden.
Enanthem	Nicht beobachtet.
ZNS asept. Meningitis-Syndrom	Bei 55 % der untersuchten Fälle Nacken- und Rückensteifigkeit, aber kein Kernig oder Brudzinski.
Lähmung oder sonstige Zeichen	Nicht beobachtet während der Epidemien, nur zwei sporadische Fälle wurden beobachtet.
Todesfälle	Nicht bekannt.
Labor-Befunde	Liquor: Leukozyten 16-900 (Durchschnitt 200) Peripheres Blut: Leukozytenzahl in normalen Grenzen.
Virusisolierung	Aus Rachenspülwasser, Stuhl und Liquor.
Inapparente Infektion	Nicht bekannt.

Tabelle 4

Klinische Merkmale der ECHO 6 Erkrankungen (nach Sabin (1958)-).

Alter	Kinder und Jugendliche.
Inkubationszeit	Meist 3-5 Tage, gelegentlich länger.
Fieber	37, 7-39, 4 ⁰ C, selten über 41, 1 ⁰ C. Dauer 3-6 Tage, biphasisch in etwa 25 %.
Verdauungstrakt	Trockener Rachen in 25-40%. Erbrechen: allgemein; gelegentlich Bauchschmerzen; selten Diarrhöe, außer bei Kindern.
Exanthem	Ausgedehnte maculo-papulöse Eruptionen über den gesamten Körper; in so stark ausgeprägter Weise bisher allerdings nur bei einem Patienten.
Enanthem	Nur bei Patienten mit Exanthem.
ZNS asept. Meningitis-Syndrom	Mehrzahl der Fälle.
Paralyse	Vorübergehende Muskelschlaffheit beobachtet, mit variierender Frequenz in den verschiedenen Epidemien. Kein Fall mit Restsymptomen.
Andere Zeichen	Bei Beginn gelegentlich Krämpfe.
Todesfälle	Nicht bekannt.
Labor-Befunde	Liquor: Leukozyten 18-855 (meist unter 500). Peripheres Blut: Leukozyten meist in normalen Grenzen.
Virusisolation	Rachenspülwasser, Stuhl und Liquor.
Inapparente Infektion	Selten.

Tabelle 5

Klinische Merkmale der ECHO 9 Infektion (nach Sabin (1958)-).

Alter	Kinder und Jugendliche.
Inkubationszeit	Meist 3-5 Tage, gelegentlich länger.
Fieber	Gewöhnlich unter $39,4^{\circ}\text{C}$, selten höher; häufig biphasisch, selten triphasisch; Dauer 2-15 Tage, durchschnittlich 6 Tage.
Verdauungstrakt	Trockener Rachen in etwa 50 %, Übelkeit, Erbrechen, generalisierter Bauchschmerz, häufiger bei kleinen Kindern. Diarrhöe gewöhnlich nicht, manchmal zu Beginn.
Exanthem	Fast immer, maculär oder maculo-papulös, nur selten Petechien, nur gelegentlich Konfluenz. Gewöhnlich im Gesicht, Brust und Nacken, aber auch am Stamm und an den Extremitäten in 56 %. Auftreten während des Fiebers. Besteht zwischen 1-9 Tage. Kein Jucken oder Schuppen. Altersverteilung: etwa 75 % unter 5 Jahre, 45 % zwischen 5 und 15 und 7 % über 15 Jahre.
Enanthem	Gewöhnlich gelbliche oder grau-weiße, 1-3 mm große Flecken in der Tonsillargegend oder auf der buccalen Schleimhaut.
ZNS asept. Meningitis-Syndrom	Einige der Patienten zeigen deutliche Nackensteifigkeit, aber viele ohne solche Anzeichen haben Pleozytose.
Paralyse	Vorübergehende Lähmung bei einem Patienten während der Epidemie in Milwaukee, bei einem weiteren in Minnesota und bei mehreren Fällen in der Schweiz.
Andere Symptome	Vorübergehende choreiforme Bewegungen, Verlust des Gleichgewichts, heftige Schwindelanfälle, ataktischer Gang und Nystagmus bei einigen Patienten während der Epidemie in Milwaukee.
Todesfälle	1 bestätigter Fall.

Fortsetzung Tabelle 5

Labor-Befunde	Liquor: Leukozyten meist mehr als 1000, gelegentlich 6-8000. Peripheres Blut: verminderte oder normale Leukozytenzahl.
Virusisolierung	Rachenspülwasser, Stuhl, sehr häufig Liquor, seltener Blut.
Inapparente Infektion	Nur 15 % der während der Epidemie in Milwaukee infizierten Personen.

Tabelle 6

Klinische Merkmale der ECHO 16 Infektionen (nach Sabin (1958)-).

Alter	Kinder und Jugendliche
Inkubationszeit	4-5 Tage.
Fieber	37, 7-40, 0° C, Dauer nur 1-2 Tage bei Patienten ohne aseptische Meningitis.
Verdauungstrakt	Trockener Rachen, nicht sehr ausgeprägt aber häufig, oft Bauchschmerzen; selten zu Beginn Diarrhöe. Erbrechen nur bei Patienten mit aseptischer Meningitis.
Exanthem	Allgemein bei Kindern, weniger bei Jugendlichen. Es erscheint gewöhnlich nach Verschwinden der Prodrome. Maculär oder maculo-papulös, rosa oder lachsfarben, umschriebene Flecken mit Durchmessern von 1 mm bis 1 cm. Meist auf Gesicht, Brust und Rücken beschränkt, gelegentlich mehr generalisiert. Dauer 2-4 Tage. Kein Pruritus.
Enanthem	Einzelne oder multiple, erhabene, rote oder gelblich-weiße Läsionen am weichen Gaumen, Schlund oder Uvula. Gesehen bei etwa 50 % der Patienten der Epidemie in Pittsburgh.

Fortsetzung Tabelle 6

ZNS asept. Meningitis- Syndrom	Nicht allgemein; nur bei ca. 10 Patienten.
Paralyse und andere Zeichen	Nur bei einem sporadischen Fall.
Todesfälle	Keine.
Labor-Befunde	Liquor: Leukozyten gewöhnlich weniger als 50 und nicht mehr als 100. Peripheres Blut: Leukozytenzahl innerhalb der normalen Grenzen.
Virusisolation	Aus Stuhl und Rachenspülwasser, bisher nur einmal aus dem Blut.
Inapparente Infektion	Nicht bekannt.

h) Epidemiologie

Die ECHO-Virus-Infektionen betreffen am häufigsten Kinder und Jugendliche. Die Geschlechterverteilung ist annähernd gleich. Familieninfektionen treten oft auf. Die Kontagiosität ist sehr hoch.

Bisher am häufigsten isoliert worden sind die Typen 4, 6, 9, 16 und 18. Über ihre Epidemiologie gibt Tabelle 7 näheren Aufschluß.

Tabelle 7 (nach Sabin (1958)-).

ECHO Typ	Jahr	Land (Staat)	Bemerkungen
4	1955	Iowa	16 % der Bevölkerung erkrankt, ohne Exanthem.
	1956	Schweden; Buffalo	Hauterscheinungen in Schweden, nicht in Buffalo.
6	1952	Washington, D. C.	Viele andere Enteroviren ebenso weit verbreitet.
	1954	Schweden	" " "
	1954	Boston	" " "
	1955	Connecticut	" " "
	1955	im Westen des Staates New York	90 % der gefundenen Viren wurden als ECHO 6 identifiziert.
9	1955	Italien	Große Epidemie ohne Exanthem.
	1956	Belgien, Holland, England, Deutschland, Dänemark, Schweiz, Schweden, Canada	Tausende zeigten Hauterscheinungen, außer in der Schweiz.
	1957	Milwaukee und Umgebung	90 % der gefundenen Viren wurden als ECHO 9 identifiziert; Tausende von Erkrankungen.
		Minneapolis und Umgebung Cincinnati und Umgebung	Tausende von Erkrankungen. Viele andere Enteroviren ebenso weit verbreitet.
16	1951	Boston	Geringer Ausbruch.
	1954	Pittsburgh	
18	1956	New York City	Klinikendemie von Diarrhöe bei Frühgeburten und Säuglingen.

Nach Eichenwald und Mitarbeiter (1958) wurden Erkrankungen durch ECHO-Virus Typ 18 bisher nur bei Kindern unter einem Jahr gesehen.

V. Zusammenfassung

Die Bezeichnung "ECHO-Virus" ist erst seit 1951 in der Literatur zu finden. Zu diesem Zeitpunkt wurde erstmalig in Amerika eine entsprechende Infektion aufgeklärt und deren Eigenarten beschrieben. Die Symptomatik der ECHO-Virus-Infektionen ist nicht einheitlich. Weitaus am häufigsten kommt es zu einer Kombination von abakterieller Meningitis mit einem flüchtigen Exanthem. Ausschließliche Beteiligung der Haut bei einer ECHO-Virus-Infektion wurde bisher nur bei einigen Fällen des Boston-Exanthems gesehen. Die Forschung auf diesem Gebiet der Virologie ist in andauerndem Aufschwung begriffen. Die Bedeutung der ECHO-Viren wird vermutlich noch größer werden. Die den Dermatologen interessierenden Daten dieses Zweiges der Virologie sind hier zusammenfassend dargestellt worden.

Herrn Privatdozent Dr. N a s e m a n n sei
hiermit für die freundliche Überlassung des
Themas und für die fürsorgliche Unterstüt-
zung herzlich Dank gesagt.

VI. Literaturverzeichnis

- Archetti, I., J. Weston und H. A. Werner:
Adaption of ECHO-Viruses in HeLa cells;
their use in complement fixation.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 95, 265 (1957).
- Baumann, Th., M. Barban, R. Marti, A. Hassler und U. Krech:
Erkrankungen durch ECHO-Virus Typ 9.
Schweiz. Med. Wschr. 1957, 307.
- Boissard, G.P.B., L.J. Stokes, A.D. Macrae and F.O. Mac Callum:
Isolation of viruses related to ECHO-virus
type 9 from outbreaks of aseptic meningitis.
Lancet 1957, 500.
- Culik, J.:
Die Meningoencephalitis exanthematica.
Cas. lik. cesk. 1957, 1146.
- Dalldorf, G., J.F. Enders, A.B. Sabin, J.T. Syverton and J.L. Melnick:
Committee on the ECHO-Viruses.
Science 122, 1187 (1955).
- Davis, D.C. and J.L. Melnick: Association of ECHO-Virus Type 6 with
aseptic Meningitis.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 92, 839 (1956).
- Ebel, D. und H. Hager:
Über eine exanthematische Meningitis.
Dtsch. Med. Wschr. 1957, 473.
- Eggers, H.J.:
Die ECHO-Viren.
Med. Klin. 1959, 205.
- Eichenwald, H.F. und Mitarbeiter: Epidemic Diarrhea in Premature and older
Infants caused by ECHO-Virus Type 18.
J. Amer. Med. Assoc. 166, 1563 (1958).
- Enders, J.F.:
Observations on certain Viruses causing
exanthematous Diseases in Man.
Amer. J. Med. Sci. 231, 622 (1956).
- Garnett, D.G., A. Burlingham and D. van Zwanenberg:
An Outbreak of aseptic Meningitis of Virus
Origin in East Suffolk.
Lancet 1957, 500.

- Hennesen, W.: Über das epidemische Auftreten einer bisher unbekannten Virusmeningitis und ihren Erreger. Dtsch. Med. Wschr. 1956, 2088.
- Hennesen, W.: Untersuchungen über das Virus der epidemischen Meningitis. Zschr. Hyg. 144, 125 (1957).
- Hsiung, G.D. and J.L. Melnick: Virology, im Druck.
- Huisman, K.J.: The Epidemic of abacterial Meningitis with Exanthema. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1956, 2719.
- Johnsson, T., B. Jöhnson, E. Lycke, B. Wictorin, M. Nordblom, E. Olsson: Studies of an Epidemic of aseptic Meningitis associated with Coxsackie and ECHO-Viruses. Arch. Virusforschg. 7, 384 (1957).
- Karzon, D. T., Barron A. L. Winkelstein jr., Warren and Cotten: Isolation of ECHO-Virus Type 6 during Outbreak of seasonal aseptic Meningitis. J. Amer. Med. Assoc. 162, 1298 (1956).
- Klöne, W. und Körner: Virologische Untersuchungen zur Meningitis-epidemie 1956/57. Zbl. Bakt. I. Orig. 169, 455 (1957).
- Krech, U. und H. Wulff: Untersuchungen über die Pathogenität von ECHO-Virus Typ 9. Schweiz. Z. allg. Path. 20, 651 (1957).
- Lahelle, O.: Nachweis von ECHO-Viren im Liquor bei aseptischer Meningitis. Nordish Med. 57, 424 (1957).
- Maitland, H. B. and M. C. Maitland: Cultivation of vaccinia virus without tissue culture. Lancet 1928, 596.
- Melnick, J. L.: Tissue culture methods for the cultivation of poliomyelitis and other viruses. Am. J. Public Health 44, 571 (1954).

- Meyer jr., H. M., N.G. Rogers, M. L. Miesse and I. P. Grawford:
Aseptic Meningitis caused by Orphan-Viruses
and other Agents.
Ann. New York Acad. Sci. 67, 332 (1957).
- Müller, F.:
Akute virusbedingte Erkältungskrankheiten.
Dtsch. Med. Wschr. 1958, 1058, 1096.
- Neva, F. and J. F. Enders: J. Immunol. 72, 315 (1954a),
zitiert nach G. Dalldorf (1955).
- Neva, F. A., R. F. Feemster and H. I. Gorbach: Clinical and epidemiological
Features of an unusual epidemic Exanthem.
J. Amer. Med. Assoc. 155, 544 (1954b).
- Nihoul, E. et L. Quersin-Thiry: Le virus ECHO 9 agent étiologique d'une
épidémie de méningite aseptique en Belgique.
Rev. Méd. Liège 12, 438 (1957).
- Odenthal, H. und M. Wunder: Über die im Sommer 1956 epidemisch aufgetre-
tene Virusmeningitis:
Dtsch. Med. Wschr. 1956, 2090.
- v. Oldershausen, H. F.: Klinische Betrachtungen über eine neuartige
primäre aseptische Meningoencephalitis.
Dtsch. Med. Wschr. 1957, 442.
- Prince, J. T., J. W. St. Geme jr. and W. F. Scherer: ECHO 9 Virus Exanthema.
J. Amer. Med. Assoc. 167, 691 (1958).
- Quersin-Thiry, L., E. Nihoul and F. Dekking: ECHO-Virus Type 9 (new member
of Coxsackie A ?) as a cause of epidemic
Meningitis.
Science 125, 744 (1957).
- Ramos-Alvarez, M. and A. B. Sabin: Characteristics of poliomyelitis and other
enteric viruses recovered in tissue culture from
healthy American children.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 87, 655 (1954).
- Rhodes, A. J. and A. J. Beale: Aseptic Meningitis: Evidence for the etiologic
Role of Coxsackie B and Orphan-Viruses.
Ann. New York Acad. Sci. 67, 212 (1957).
- Riordan, J. T., N. Ledinco and J. L. Melnick: Multiplication of Poliomyelitis
Viruses in Tissue Cultures of Monkey Testes.
Am. J. Hyg. 55, 339 (1952).

- Robbins, F.C., J.F. Enders, T.H. Weller and G.L. Florentino:
Studies on the cultivation of poliomyelitis
viruses in tissue culture.
Am. J. Hyg. 54, 286 (1951).
- Sabin, A.B.:
ECHO-Viruses.
Modern Medicine 26, 94 (1958).
- Sauthoff, R. und H.K. Mittelstraß: Neutralisierende Antikörper in menschlichen
Seren gegen ECHO-Virus Typ 9.
Klin. Wschr. 35, 311 (1957a).
- Sauthoff, R. und K.H. Mittelstraß: Virusisolation in Gewebekulturen bei
aparalytischer Poliomyelitis und abakterieller
Meningitis.
Klin. Wschr. 35, 51 (1957b).
- Schiøtt, C.R.:
Neue Viren.
Ungeskr. laeg. 1956, 1323.
- Schnyder, P., U. Krech, H. Blum und W. Pulver: Beitrag zur Differenti al-
diagnose der nicht eitrigen Meningitiden unter
besonderer Berücksichtigung der Orphan-Virus-
Meningitiden.
Helvet. Med. Acta 24, 443 (1957).
- Tyrell, D.A.J. and B. Snell: Recovery of a Virus from Cases of an epidemic
Exanthem associated with Meningitis.
Lancet 1956, 1028.
- Valcke, J. et E. Nihoul: Une épidémie de méningite aseptique virale
accompagnée d'exanthème une nouvelle
entité clinique.
Arch. franc. Pédiatr. 14, 553 (1957).
- Vivell, O.:
Die Orphan-Viren.
Dtsch. Med. Wschr. 1957, 647.
- Vivell, O.:
Neuentdeckte Viruserkrankheiten und ihre Bedeu-
tung für den prakt. Arzt.
Der Landarzt 1958, 468.
- Weller, T.H.:
Developments in our Knowledge of the
acute Viral Exanthem .
Modern Medicine 26, 109 (1958).

Wissler, H. und U. Krech: Eine exanthematische Form der ECHO-Virus
Typ 9 Infektion.
Praxis 46, 1128 (1957).

L E B E N S L A U F

Am 27. 6. 1935 in München als Tochter des Zahnarztes Leonhard Wolf, Haar b. München und seiner Ehefrau Maria, geb. Wutz, geboren.

Besuch der Volksschule in Haar b. München von 1941 - 1945. Von 1945 - 1953 Mädchenoberrealschule Seligen-thal in Landshut/Ndb.

1953 Reifeprüfung.

Von 1953 - 1958 Universität München - 10 Semester Zahn-heilkunde.

Staatsexamen: Sommersemester 1958.

